

METHOD FOR DECREASING VISCOSITY OF PLASMA OF BLOOD VESSEL EMBOLISM PATIENT'S BLOOD AND DEVICE THEREFOR

Patent number: JP7136256
Publication date: 1995-05-30
Inventor: YOSHIDA HAJIME; INAMA NORIO
Applicant: ASAHI MEDICAL CO
Classification:
- international: A61M1/36
- european:
Application number: JP19930309643 19931117
Priority number(s): JP19930309643 19931117

Report a data error here

Abstract of JP7136256

PURPOSE:To efficiently lower the viscosity of the blood vessel embolism patient's plasma by exocirculation by removing fibrinogen and low sp. gr. lipoprotein from the plasma, thereby lowering the viscosity of the plasma. **CONSTITUTION:**The viscosity of the plasma is lowered by removing the fibrinogen and the low sp. gr. lipoprotein from the plasma. An adsorbent material consisting of a crosslinked porous material having a compd. having a hydrophobic structure and negative functional group on the surface is used for removing the fibrinogen and the low sp. gr. lipoprotein. The blood vessel embolism patient's plasma referred to here is any of the plasma of the yellow spot degenerative disease, embolic arteriosclerosis, nesty glomerulus sklerosis, acute progressive glomerulus hepatitis, romsoongiitis obliterated, vein thrombosis, encephalic lesion, percutaneous coronary artery forming operation or after antididiocardiobypass operation. As a result, the viscosity of the blood vessel embolism patient's plasma is efficiently lowered.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-136256

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 M 1/36	5 4 0	9052-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 6 F D (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平5-309643

(22) 出願日 平成5年(1993)11月17日

(71) 出願人 000116806

旭メディカル株式会社
東京都千代田区内幸町1丁目1番1号

(72) 発明者 吉田 一

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(72) 発明者 稲摩 徳生

大分県大分市大字里2620番地 旭メディカル株式会社内

(74) 代理人 弁理士 佐々木 俊哲

(54) 【発明の名称】 血管閉塞性疾患血漿の血漿粘度低下方法及びその装置

(57) 【要約】

【目的】 体外循環により、血管閉塞性疾患血漿の血漿粘度を効率良く低下させる方法及びその装置を提供する。

【構成】 フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質との吸着材を内蔵した、血漿の入口と出口を有する装置に、血管閉塞性疾患血漿を灌流することによって血漿粘度を低下させる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質とを除去することによって血漿の粘度を低下させることを特徴とする、血管閉塞性疾患血漿の血漿粘度低下方法。

【請求項2】 フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質の除去に、疎水性構造と陰性官能基とを有する化合物を表面に有する架橋多孔質材からなる吸着材を用いる請求項1記載の血漿粘度低下方法。

【請求項3】 血管閉塞性疾患血漿が黄班変性症、閉塞性動脈硬化症、巣状糸球体硬化症、急性進行性糸球体腎炎、閉塞性血栓血管炎、静脈血栓症、脳血管障害、経皮的冠動脈形成術或いは心血管バイパス術後のいずれかの血漿である請求項1記載の血漿粘度低下方法。

【請求項4】 フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質の吸着材を内蔵し、血漿の入口と出口を有する、血管閉塞性疾患血漿の血漿粘度低下装置。

【請求項5】 疎水性構造と陰性官能基とを有する化合物を表面に有する架橋多孔質材が、フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質の吸着材として充填されている請求項4記載の血漿粘度低下装置。

【請求項6】 血管閉塞性疾患血漿が黄班変性症、閉塞性動脈硬化症、巣状糸球体硬化症、急性進行性糸球体腎炎、閉塞性血栓血管炎、静脈血栓症、脳血管障害、経皮的冠動脈形成術或いは心血管バイパス術後のいずれかの血漿である請求項4記載の血漿粘度低下装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質（以下LDLと称す）等の血漿中の高分子物質を吸着除去することによって血漿粘度を低下するための方法及び装置であって、体外循環治療法で血管閉塞性疾患の治療に用いることを目的とするものである。

【0002】

【従来技術とその問題点】従来血管閉塞性疾患の治療には外科的手術やカテーテルを用いた経皮的手技等によって血管を形成する方法や、ヘパリン等の抗凝固剤やウロキナーゼ或いはプラスミノゲン・アクチベーター等の血栓溶解酵素等を用いる内科的方法等が行われてきた。これに対し血管閉塞性疾患の内、閉塞性動脈硬化症や巣状糸球体硬化症では、硫酸化多糖であるデキストラン硫酸をセルロース製の多孔質ビーズに共有結合したLDL吸着材を用いた体外循環治療が、LDLの除去の目的で試みられている。しかし該吸着材はフィブリノーゲンや $\alpha 2$ マクログロブリンの吸着能力が無く、血漿粘度の低下の目的には不十分であった。また膜を使って分子量で分ける二重膜濾過法が、フィブリノーゲンや低比重リボ蛋白質を除去することで、自己免疫性疾患患者血漿の粘度を低下させることを目的に試みられている。しかし二重膜濾過法では補液が必要であること、分解される物質の選択性がないこと、除去効率も非常に低いことなどの

問題点があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、体外循環により、血管閉塞性疾患血漿の粘度を効率良く低下させる方法及びその装置を提供するにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明は疎水性構造と陰性官能基とを有する化合物を表面に有する吸着材によって、フィブリノーゲンと低比重リボ蛋白質とを吸着することにより、血管閉塞性疾患血漿の粘度を低下させることを特徴とする。

【0005】対象疾患

本発明の血漿粘度低下装置の目的は効率良く血漿粘度を低下することで、最終的には血液粘度を低下させることである。血液粘度は血漿粘度と、細い空間をすり抜ける際の赤血球や白血球、或いは血小板の柔軟性や粘着性等によって決まる。このため赤血球や白血球等の血球状態が血液粘度に大きく影響している場合は、本発明は必ずしも好適に用いられるとは限らない。発明者らの研究によると、全身性エリテマトーデスや混合性結合組織疾患などの自己免疫性疾患では血液粘度に対する血球状態の影響が大きく、本発明の目的としては必ずしも好ましくなかった。本発明の血漿粘度低下装置が対象とする血漿は血管閉塞性疾患血漿であって、具体的にはマキュロパシア（Maculopathy）等の黄班変性症、閉塞性動脈硬化症、巣状糸球体硬化症、急性進行性糸球体腎炎、閉塞性血栓血管炎、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症、肝静脈血栓症、肝動脈血栓症、肝内静脈で時に見られる静脈閉塞性疾患、門脈閉塞性疾患、中心静脈カテーテル挿入患者で多く見られる静脈血栓症、脳血管障害等の疾患由来の血漿があげられる。或いは経皮的冠動脈形成術或いは心血管バイパス術後の血漿の粘度低下にも用いることができ、再狭窄防止の点で有用である。中でも黄班変性症、閉塞性動脈硬化症、巣状糸球体硬化症、急性進行性糸球体腎炎、閉塞性血栓血管炎、静脈血栓症、脳血管障害、経皮的冠動脈形成術或いは心血管バイパス術後の血漿により好ましく用いられ、更には黄班変性症が最も好ましく用いられる。

【0006】吸着対象物質

本発明の血漿粘度低下装置が吸着する対象物質は、フィブリノーゲン及びLDLである。これらに加えて極低比重リボ蛋白質（以下LDLと称す）もまた吸着することが好ましい。

【0007】血漿粘度低下装置の構成

本発明でいう血漿粘度低下装置は、疎水性構造と陰性官能基とを有する化合物（以下リガンドと称す）を表面に有する架橋性多孔質体からなる吸着材を、入口と出口と、吸着材の漏れを防止する手段とを有する容器に充填したものである。本血漿粘度低下装置は血液の導入口、抗凝固剤を混合する手段、血液を灌流する手段、中空糸

膜を用いた血液から血漿を分離する手段、分離した血漿を血漿粘度低下装置に灌流する手段、血漿粘度低下装置、血漿を分離した血液と粘度を低下させた血漿とを混合する手段、及び血液を導出する手段とを、この順に有する装置に組み込んで使用することができる。或いは血液の導入口、抗凝固剤を混合する手段、血液を灌流する手段、血漿粘度低下装置、血漿粘度を低下させた血液を導出する手段とを、この順に有する装置に組み込んで使用することもできる。いずれであってもよいが、特に血液から血漿を分離する手段を有する方が血小板等の血球成分への影響が少なく、望ましい。

【0008】リガンド性状

本血漿粘度低下装置に用いるリガンドは、陰性官能基を有する化合物であることが好ましい。ここで言う陰性官能基とはカルボキシル基、硫酸基、リン酸基など、中性のpHで陰性を示す官能基を言う。このうちLDLの吸着能力の点でカルボキシル基と硫酸基がより好ましく用いられる。最も好ましくは硫酸基があげられる。フィブリノーゲンは陰性官能基を多数有する親水性リガンドでも吸着することができるが、この時十分な吸着能力を得るためには、リガンドの分子量は100、000以上で且つ分子量200あたりに1個以上の陰性官能基が存在することが好ましかった。一方、リガンドが高分子量になると、安定性が低下する、リガンドを架橋多孔質材に共有結合する場合の反応性が低下する、或いは実用時には血漿と接触した際、血液キニンを生成する可能性が高まる、等の問題点があった。以上の点より、フィブリノーゲンの吸着には疎水性構造を用いることがより好ましい。疎水性構造を置換基或いは炭化水素の形で表現して例示すると、メチル、エチル、プロピル、ブチル等の鎖式アルキル構造やベンゼン、シクロヘキセン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、インドール等の環式構造及びこれらの誘導体をいう。これらは他の置換基を有していても良い。これらの内、特に吸着能力の点で環式構造及びその誘導体であることが好ましい。

【0009】リガンドの分子量

リガンドの分子量はいずれであっても良く、特に規定は不要であるが、LDL、VLDLの吸着のためには分子量が大きく、1つのリガンド化合物中に多数の陰性官能基を有することでLDL等と多点で結合しやすくなるため好ましい。一方、分子量が大きくなると、疎水性構造によって架橋多孔質体からリガンドが長く伸びにくくなり、分子量の効果が発揮されなくなる。よって好ましい分子量は200以上50,000以下である。リガンド中での陰性官能基の密度はLDLの吸着能力の点で分子量600あたりに1個以上、更には分子量400あたりに1個以上存在することが好ましい。また疎水性構造も分子量600あたりに1個以上、より好ましくは分子量400あたりに1個以上存在することである。

【0010】リガンドの具体例

上記のリガンドの好ましい具体例を例示すると、スチレンスルホン酸、ドデシルベンゼンスルホン酸、 β -メタクリロイルオキシエチルヒドロジェンフタレート、2-アクリロイルオキシエチルフタル酸、ヘスペリチン酸、ビニル安息香酸、4-フォスフォニルスチレン等の合成化合物や、アデノシン-3'-リン酸、グアノシン-2'-リン酸、シチジン-2'-リン酸、チミジン-3'-リン酸等の核酸、エルゴチオネイン、キヌレニン、フェニルアラニン、フェニルグリシン、トリプトファン、チロシン、チロキシン等のアミノ酸及びその誘導体、或いはこれらを重合単位として含むオリゴマーやポリマー等があげられる。アミノ酸やその重合体のオリゴマーやポリマーの場合、重合に際して単量体中のカルボキシル基が反応で使用されてしまうことがあるため、重合に際してはモノアミノジカルボン酸型のアミノ酸など2つ以上の陰性官能基を有するアミノ酸、又はその誘導体と共重合することが望ましい。これらのアミノ酸の例としてはグルタミン酸、アスパラギン酸、システイン酸などがあげられる。以上の中でスチレンスルホン酸、ビニル安息香酸のモノマー、オリゴマー、ポリマー、或いはトリプトファンのモノマー、これを単量体として含む他の単量体との共重合体がより好ましい例としてあげられる。更に好ましくはポリスチレンスルホン酸、ポリビニル安息香酸であり、最も好ましくはポリスチレンスルホン酸である。

【0011】架橋多孔質材

本発明でいう架橋多孔質材とは、リガンドを固定するための、通常吸着材の担体として用いられるものであって、血漿の流通性の点より架橋されている多孔質材料をいう。架橋多孔質材の形状としては、球状、粒状、糸状、中空糸状、平膜状等いずれも有効に用いられるが、実用時の血漿の流通面より球状又は粒状がより好ましく用いられる。球状又は粒状の平均粒径は、10 μ mから2500 μ mのものが使いやすいが、25 μ mから1000 μ mの範囲が好ましく、より好ましくは50 μ mから600 μ mである。架橋多孔質材の排除限界分子量は、 5×10^6 以上、 1×10^8 以下のものが好ましい。更に、VLDLの高い吸着性能を発揮できる点より、 2×10^6 以上、 2×10^7 以下のものがより好ましい。排除限界分子量が 2×10^6 を下回るとVLDLの吸着能力が低下し、更に 5×10^5 を下回るとLDLの吸着能力も又低下すること、又 1×10^8 を越えるとポアサイズが大きくなりすぎ、吸着に寄与する表面積が低下する結果LDL、VLDL、フィブリノーゲンの吸着能力が低下する。

【0012】架橋多孔質材の材質

架橋多孔質材の具体例を上げると、例えばメチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、スチレン、ジビニルベンゼン、ビニルエーテル、無水マレイン酸、ポリアミド等の内の1つ又は複数を構成成分とする合成高分子、

及び(又は)セルロース等の天然高分子を原料として架橋合成した硬質ゲルなどがある。これらは、ヒドロキシエチルメタクリレート、ヒドロキシエチルアクリレート等のヒドロキシ基を有する高分子材料、ビニルアミン、ジメチルアミノエチル(メタ)アクリレート等の単量体と他の重合性単量体との共重合体、セグメント化ポリウレタン、セグメント化ポリエステル等のブロック共重合体、ポリエチレンオキサイド鎖を有する単量体と他の重合性単量体との共重合体の様なグラフト共重合体等のコーティング層を有していても良い。これらの中でセルロ
10 ファインなどの架橋合成セルロースや、ポリビニルアルコール等からなる合成高分子のゲルが、硬質であり、且つゲル表面に活性基を比較的容易に得られるため、架橋多孔質材として実用上好ましい。

【0013】架橋多孔質材へのリガンドの導入方法
リガンドを架橋多孔質材に導入する方法には、リガンドを溶解した液中に架橋多孔質材を浸漬、或いは該液を噴霧することによってコーティングする方法、化学的に或いは放射線や電子線を用いてのグラフト法によって架橋
20 多孔質材表面に共有結合する方法、或いは化学的方法により架橋多孔質材表面の官能基を介して共有結合する方法などがある。この中でグラフト法、官能基を介しての共有結合法が使用時のリガンドの溶出する危険性がなく、好ましい。架橋多孔質材が被覆層を有する場合はその被覆層表面に不溶化することもできる。架橋多孔質材表面の活性基は、リガンド中のアミノ基、水酸基、カルボキシル基などの活性水素を有する求核反応基と置換及び/又は付加反応できるものであれば良い。架橋多孔質材に活性基を得る方法の一例としてはハロゲン化シアン
30 法、エピクロルヒドリン法、ビスエポキシド法、プロモアセチルプロミド法等が知られている。架橋多孔質材の活性基の具体例としてはアミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、チオール基、酸無水物基、サクシニルイミド基、塩素基、アルデヒド基、アミド基、エポキシ基、トレシル基などがあげられる。この中で加熱滅菌時の安定性よりエピクロルヒドリン法で誘導されるエポキシ基が特に好ましい例としてあげられる。

【0014】吸着材表面の陰性官能基の量

吸着材の表面の陰性官能基の量は、多すぎると血漿と接触した際にハーゲマン因子、プレカリクレインを活性化して高分子量キノーゲンの分解を促進し、血液キニン濃度の上昇を引き起こすことがある。一方、陰性官能基の量が少なすぎると、血液キニン濃度の上昇は十分に抑制できるが、被吸着物質の吸着能力が十分に得られず、やはり好ましくない。本発明が最も優れた効果を発揮する、膨潤した吸着材容量当たりの好ましい吸着材表面の陰性官能基の量は、中性塩分解法で測定する時、0.5
40 μ 当量/ml以上100 μ 当量/ml以下である。特に1.0 μ 当量/ml以上50 μ 当量/ml以下の時、最も好ましい結果が得られる。

【0015】

【実施例1】ポリビニルアルコール製多孔質ビーズを架橋多孔質材として用いた。多孔質ビーズは排除限界分子量が 5×10^5 、膨潤状態の粒子径70 μ mであった。この多孔質ビーズ1容と、スチレンスルホン酸ナトリウム5%を溶解した10%エタノール水溶液5容とをガラス容器に入れ、 γ 線25KGyを照射して放射線グラフトして、ポリスチレンスルホン酸をリガンドとして表面に有する吸着材を得た。得られた吸着材表面の陰性官能基量は中性塩分解法でもとめたところ、吸着材1mlあたり25.4 μ 当量であった。また固定化されたリガンドの分子量はグラフト後のエタノール水溶液中のポリスチレンスルホン酸の分子量を、ポリエチレングリコールを対照にして高速液体クロマトグラフィーで測定したところ44,000であった。この吸着材5mlを入口と出口とを有し、内部に吸着材の漏れ防止用メッシュを内蔵した円筒型容器に充填して血漿粘度低下装置とした。この血漿粘度低下装置に、抗凝固剤としてヘパリンを用いて得た黄班変性症血漿を、ペリスタポンプを用いて血漿灌流速度0.3ml/分で灌流し、血漿粘度低下装置より流出する血漿5mlを1フラクションとして採取した。最初のフラクションを捨て、第2フラクションより第4フラクションまでを採取し、各フラクション中のLDL、VLDL、血液キニンの濃度を測定した。この時、第2フラクションより第4フラクションまでを混合し、血漿粘度を測定した。同様の方法で、抗凝固剤としてクエン酸を用いて得た黄班変性症血漿を灌流して、各フラクション中のフィブリノーゲン濃度を測定した。LDL及びVLDLの濃度は比重遠心法、フィブリノーゲンは発色法により、それぞれの濃度を求め、第2
50 フラクションより第4フラクションまでの濃度の平均値の、元の血漿濃度に対する濃度低下の割合を吸着率として求めた。血液キニンはラジオイムノアッセイ法で各フラクション濃度を測定し、第2フラクションより第4フラクションまでの最も高い濃度を、血液キニン濃度とした。血漿粘度はオスワルト粘度計を用い、水に対する相対粘度として求めた。元の血漿中のLDL、VLDL、フィブリノーゲン、血液キニンの濃度はそれぞれ、556mg/dl、109mg/dl、167mg/dl、42.2pg/mlであった。また相対粘度は2.06であった。本血漿粘度低下装置灌流後のLDL、VLDLの吸着率はそれぞれ97.5%、90.8%、フィブリノーゲンは検出限界以下で吸着率は88.0%以上となった。本血漿粘度低下装置はLDL、VLDL、フィブリノーゲンに対して高い吸着能力を有していた。一方血液キニンは73.1pg/mlであり、上昇させなかった。この時の血漿粘度は1.56、血漿粘度の低下率は24.3%であり、優れた血漿粘度の低下機能を示した。

【0016】

【実施例2】スチレンスルホン酸ナトリウムをビニル安息香酸に変更し、グラフト時のビニル安息香酸の仕込み濃度を7%とした以外は実施例1と同様にして、ポリビニル安息香酸をリガンドとして表面に有する吸着材を得た。得られた吸着材表面の陰性官能基量は中性塩分解法でもとめたところ、吸着材1mlあたり34.2μ当量であった。また固定化されたリガンドの分子量はグラフト後のエタノール水溶液中のポリビニル安息香酸の分子量を測定することでもとめたところ、29,000であった。この吸着材を用いて実施例1と同様にして、急性進行性糸球体腎炎血漿を灌流した。元の血漿中のLDL、VLDL、フィブリノーゲン、血液キニンの濃度はそれぞれ、532mg/dl、101mg/dl、173mg/dl、31.5pg/mlであった。また相対粘度は1.88であった。本血漿粘度低下装置灌流後のLDL、VLDLの吸着率はそれぞれ97.4%、90.1%、フィブリノーゲンは検出限界以下で吸着率は88.4%以上となった。本血漿粘度低下装置はLDL、VLDL、フィブリノーゲンに対して高い吸着能力を有していた。一方血液キニンは67.5pg/mlであり、上昇させなかった。この時の血漿粘度は1.38、血漿粘度の低下率は26.5%であり、優れた血漿粘度の低下機能を示した。

【0017】

【実施例3】実施例1で用いた多孔質ビーズに、ジメチルスルフォキシド中でエピクロロヒドリンを用いてエポキシ基を導入した。この時得たエポキシ基導入多孔質ビーズのエポキシ当量は吸着材1mlあたり116.0μeqであった。このエポキシ基導入多孔質ビーズとトリプトファンとを酸性条件下で反応させて、エポキシ基とトリプトファンのアミノ基とを共有結合させて、フリーのカルボキシル基を有するトリプトファンをリガンドとした吸着材を得た。得られた吸着材表面の陰性官能基量は中性塩分解法でもとめたところ、吸着材1mlあたり40.8μ当量であった。この吸着材を用いて実施例1と同様にして黄斑変性症血漿を灌流した。本血漿粘度低下装置灌流後のLDL、VLDLの吸着率はそれぞれ90.6%、84.4%、フィブリノーゲンは検出限界以下で吸着率は88.0%以上となった。本血漿粘度低下装置はLDL、VLDL、フィブリノーゲンに対して高い吸着能力を有していた。一方血液キニンは55.7p

g/mlであり、上昇させなかった。この時の血漿粘度は1.60、血漿粘度の低下率は22.3%であり、優れた血漿粘度の低下機能を示した。

【0018】

【比較例1】架橋セルロース担体に分子量5,000のデキストラン硫酸を不溶化した市販のLDL吸着材（鐘淵化学社製、LA-15）を用いて、実施例1と同様にして黄斑変性症血漿を灌流した。本血漿粘度低下装置灌流後のLDL、VLDL、フィブリノーゲンの吸着率はそれぞれ90.1%、83.5%、6.6%であった。この血漿粘度低下装置はLDL、VLDLの吸着能力はあるものの、フィブリノーゲンの吸着能力は有していなかった。一方血液キニンは18,300pg/mlと非常に高く活性化し、実用上好ましくなかった。この時の血漿粘度は2.04、血漿粘度の低下率は1.0%であり、血漿粘度の低下機能は全くなかった。

【0019】

【比較例2】実施例1においてスチレンスルホン酸に代えて、スチレンモノマーとスチレンスルホン酸とを6:1のモル比で混合したものを用いた。他は同様に実施し、スチレンとスチレンスルホン酸との共重合体をリガンドとする吸着材を得た。反応後のエタノール水溶液より、リガンド分子量は28,000であった。またこの分画を回収し、蒸発乾固した重量と、滴定によるスルホン酸基の測定とから求めたところ、リガンド中の陰性官能基の密度は分子量およそ800あたりに1個であった。この吸着材を用いて実施例1と同様にして黄斑変性症血漿を灌流した。本血漿粘度低下装置灌流後のLDL、VLDL、フィブリノーゲンの吸着率はそれぞれ13.7%、9.2%、88.0%であった。この血漿粘度低下装置はフィブリノーゲンの吸着能力はあるものの、LDL、VLDLの吸着能力は有していなかった。一方リガンド中に疎水性構造を有しているため血液キニンは86.7pg/mlとほとんど上昇しなかった。この時の血漿粘度は1.93、血漿粘度の低下率は6.3%であり、血漿粘度の低下機能は非常に低かった。

【0020】

【発明の効果】本発明の血漿粘度低下装置により、血管閉塞性疾患血漿の粘度を効率良く低下させることができる。